

DAS VERHALTEN
DER PLASMARENINAKTIVITÄT,
DES ALDOSTERONS UND
DER ELEKTROLYTE UNTER
UNTER ISOTONER NaCl-INFUSION
BEI PATIENTEN MIT ESSENTIELLER
HYPERTONIE

Uda Tholus

*Duss
München
1984*

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK INNENSTADT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(Direktor: Prof. Dr. med. E. Buchborn)

DAS VERHALTEN DER PLASMARENINAKTIVITÄT,
DES ALDOSTERONS UND DER ELEKTROLYTE
UNTER ISOTONER NaCl-INFUSION BEI
PATIENTEN MIT ESSENTIELLER HYPERTONIE.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Uda Tholus
aus Erlangen
1984

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichtserstatter: Priv.-Doz. Dr.med. H. Witzgall

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I.	VORWORT	1
	1) Epidemiologie der essentiellen Hypertonie	1
	2) Klinische Parameter für die Einteilung der essentiellen Hypertonie gemäß ihres Plasmareninverhaltens	2
II.	DAS RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON-SYSTEM	4
	1) Renin	4
	a) Biochemie	4
	b) Physiologie	5
	2) Aldosteron	6
	a) Biochemie	6
	b) Physiologie	6
III.	PROBLEMSTELLUNG	8
IV.	KLINISCHE METHODEN	9
	1) Auswahl des Patientenkollektivs	9
	2) Versuchsanordnung	9

V.	LABORMETHODEN	11
	1) Prinzip des Radioimmunoassay	11
	2) Plasmareninaktivität	12
	3) Aldosteron-18-glucuronid im Urin	13
	4) Plasma-Aldosteron	13
	5) Natrium und Kalium im Urin	14
	6) Statistische Analysen	14
VI.	ERGEBNISSE	15
	1) Allgemeine Parameter	15
	a) Normalpersonen	15
	b) Hypertoniker	15
	2) Mittelwerte und Standardabweichung	16
	aller gemessenen Parameter	
	a) Harnvolumen	16
	b) Kaliumexkretion	17
	c) Aldosteron-18-glucuronid	18
	d) PRA-Suppression	21
	e) Plasma-Aldosteron	23
VII.	DISKUSSION	24
VIII.	ZUSAMMENFASSUNG	31
IX.	ANHANG	32
	a) Tabellen	32
	b) Literaturverzeichnis	40

Abkürzungen

ACTH	=	Adrenocorticotropes Hormon
A I	=	Angiotensin I
A II	=	Angiotensin II
HREH	=	essentielle High-renin Hypertonie
NREH	=	essentielle Normal-renin Hypertonie
LREH	=	essentielle Low-renin Hypertonie
PRA	=	Plasmareninaktivität
RIA	=	Radioimmunoassay

I. VORWORT

1) Epidemiologie der essentiellen Hypertonie

Etwa 10% der Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland sind Hypertoniker, wobei in den Ländern der zivilisierten Welt keine wesentlichen Häufigkeitsunterschiede festzustellen sind. Etwa die Hälfte aller jährlichen Todesfälle sind durch Herz- und Kreislaufkrankheiten wie z.B. koronare Herzerkrankung und cerebrale Insulte bedingt (1). Die arterielle Hypertonie ist dabei neben der Hypercholesterinämie, dem Übergewicht und dem Nikotinabusus der wesentlichste Risikofaktor (2). Für die Entstehung und den Verlauf der essentiellen Hypertonie werden hereditäre Faktoren als auch Umweltfaktoren wie Adipositas, hoher Kochsalzverbrauch und psychosozialer Streß verantwortlich gemacht (3). Die essentielle Hypertonie steht mit 90 bis 95% an erster Stelle als Ursache des arteriellen Bluthochdrucks (4). Hypertonien, bei denen man eine Ursache nennen kann, werden als sekundäre Hypertonie bezeichnet. Sie sind zumeist renal bedingt, wobei zwischen renovaskulärer und renoparenchymaler Genese unterschieden werden kann. Zu einem geringen Teil (etwa 1%) ist die Hypertonie endokrin bedingt. Hier ist das Phäochromozytom, das Cushing-Syndrom, das Conn-Syndrom und die Hyperthyreose zu nennen. In seltenen Fällen wird die Hypertonie neurogen oder medikamentös ausgelöst (4).

Ganz wesentlich für die Prognose der essentiellen Hypertonie ist ihre Früherkennung und eine konsequente medikamentöse operative Blutdrucksenkung.

2) Klinische Parameter für die Einteilung der essentiellen Hypertonie in die Untergruppen LREH, NREH und HREH.

In den letzten Jahren wurde eine Einteilung der essentiellen Hypertonie nach dem Verhalten der Plasmapreninaktivität (PRA) versucht. Die PRA kann unter definierten Bedingungen erhöht, normal oder vermindert sein. Eine Stimulation der PRA kann durch Diuretika (Furosemid) mittels Natrium- und Wasserentzug und nachfolgende Orthostase durchgeführt werden (5).

Im Anfangsstadium der essentiellen Hypertonie findet man häufig ein gesteigertes Herzminutenvolumen, das mit einer erhöhten Herzfrequenz bei noch normalem peripheren Widerstand einhergeht (6,7), wobei vor allem die Jüngeren unter den essentiellen Hypertonikern mit kürzerer Krankheitsdauer häufig erhöhte Reninwerte aufweisen (8). Diese sogenannten High-renin Hypertoniker machen etwa 10 bis 20% des Gesamtkollektivs der essentiellen Hypertoniker aus. Die erhöhte PRA wird als Hinweis auf einen gesteigerten adrenergen Sympathicotonus interpretiert (9). Bei diesem Patientengut spricht häufig eine Therapie mit Betarezeptorenblockern an (10).

Essentielle Hypertoniker mit normaler PRA machen etwa 50% (NREH) des Gesamtkollektivs aus. Mit zunehmender Dauer und Schwere der arteriellen Hypertonie kommt es zum Anstieg des peripheren und intrarenalen Widerstands. Das Herzminutenvolumen ist dabei vergleichbar mit dem der

Normalpersonen. Als Folge des langdauernden und schweren Hypertonus findet man häufig eine Supprimierung der PRA (LREH) (9). Die essentielle Low-renin Hypertonie findet sich bei rund 20 bis 30% der essentiellen Hypertoniker (11). Die Patienten mit LREH weisen in der Regel ein höheres Durchschnittsalter auf (12,13,14), und Frauen sowie Schwarze sind häufiger betroffen (15,16). Mehrere Autoren fanden in der Gruppe der LREH kardio- bzw. cerebrovaskuläre Komplikationen häufiger als in anderen Reninuntergruppen (17,18,11,19). Bei den Patienten mit LREH wurde bislang ein Diuretikum als Basistherapie empfohlen (20).

II. DAS RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON-SYSTEM

1) Renin

1898 wurde erstmals eine von Tigerstedt und Bergman aus Nierenextrakten gewonnene Substanz "Renin" genannt (5). Dieser Stoff erwies sich im Tierversuch als vasopressorisch und blutdrucksteigernd. 1934 erzeugte Goldblatt durch einseitige Abklemmung von Nierenarterien bei Hunden einen raschen Blutdruckanstieg, der bei Konstriktion oder Entfernung der kontralateralen Niere verstärkt wurde (21). Als auslösende Ursache für die Entwicklung des renalen Bluthochdruckes wurde der distal der Arterienklemme herrschende verminderte Perfusionsdruck angesehen. Später konnte gezeigt werden, daß die durch den verminderten Perfusionsdruck hervorgerufene Ischämie der betroffenen Niere zu einer erhöhten Freisetzung von Renin und Angiotensin II führte. 1945 fand Goormatigh als Ursprungsort des Renin den iuxtaglomerulären Apparat der Nieren (22). Heute weiß man, daß in den Granula der epitheloiden Zellen im iuxtaglomerulären Apparat Renin freigesetzt wird (23).

a) Biochemie

Renin ist ein proteolytisches Enzym und wirkt als Leucin-Endopeptidase auf das Substrat Angiotensinogen, ein Alpha-2-Globulin, das in der Leber gebildet wird (24). Durch Abspaltung von vier Aminosäuren entsteht Angiotensin I, ein

Decapeptid (25,25), welches durch das Converting-Enzyme, eine überwiegend in der Lunge anzutreffende Dipeptidase, in das Oktapeptid-Angiotensin II umgewandelt wird (27). Letzteres wird durch Peptidasen (Angiotensinasen), die ubiquitär im Organismus aufzufinden sind, zu inaktiven, niedermolekularen Peptiden abgebaut (28). Angiotensin I wird als Prohormon bezeichnet, weil es in normalen Konzentrationen keine physiologische Wirkung hat.

b) Physiologie

Das Endprodukt des Renin-Angiotensin-Systems, Angiotensin II, hat eine Vielzahl von physiologischen Wirkungen:

1. eine vasokonstriktorische Wirkung auf die glatte Muskulatur der Widerstandsgefäße der arteriellen Endstrombahn und damit auf den Blutdruck,
2. eine stimulierende Wirkung auf die Aldosteronsekretion in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde und
3. eine direkte Wirkung auf die distalen Tubuli der Niere, wodurch eine Natrium- und Wasserretention bewirkt wird (29,30,31).
4. Angiotensin II steigert die Freisetzung von Noradrenalin und erhöht dessen periphere, vasokonstriktorische Wirkung. Noradrenalin kann wiederum die Reninfreisetzung fördern, so daß eine Wechselwirkung zwischen Sympaticusreiz, Katecholamin und Reninsystem besteht (23,32,33).
5. Angiotensin II wirkt stimulierend auf membranständige Phospholipasen (z.B. Phospholipase A2) (34).

2) Aldosteron

Die Isolierung und Strukturaufklärung des Mineralocorticoids Aldosteron gelang im Jahre 1954 Neher und Wettstein (35), nachdem seine Existenz schon in den dreißiger Jahren mehrfach postuliert worden war (36,37). 1955 gelang Simpson et al. schließlich die Totalsynthese des Steroidhormons.

a) Biochemie

Die Synthese erfolgt aus Acetyl-CoA über die Schritte Cholesterin, Progesteron, Pregnenolon, Desoxycorticosteron, Corticosteron, 18-OH-Corticosteron schließlich zu Aldosteron. Die Aldosteronproduktion unterliegt einem circadianen Rhythmus, wobei morgens höhere, abends niedrigere Werte gefunden werden (38). Die biologische Halbwertszeit beträgt nur etwa dreißig Minuten, da eine geringe spezifische Plasmaeiweißbindung besteht (39). Aldosteron wird in der Leber zu Tetrahydroaldosteron, Aldosteron-18-glucuronid und Sulfaten konjugiert. 80% des Aldosteron-18-glucuronids werden jedoch in der Niere gebildet. Im Urin wird Aldosteron zu etwa 15% als 18-Oxo-Glucuronidester, zu 80% als Tetrahydroaldosteron, zu 5% als Sulfat und nur zu 1% als freies Aldosteron ausgeschieden (40)

b) Physiologie

Aldosteron stimuliert im distalen Tubulus der Niere die Rückresorption von Natrium (41). Gleichzeitig werden in

äquivalenten Mengen Kalium- und Wasserstoffionen ausgeschieden. Bei längerer supraphysiologischer Zufuhr von Aldosteron läßt die natriumretinierende Wirkung nach (Escape-Phänomen). Die Sekretion des Aldosteron wird im wesentlichen durch Angiotensin II, Plasma-Kalium und ACTH geregelt (42,43,44). 1955 beschrieb Conn (45) ein Syndrom, bei dem es sich um meist gutartige solitäre Adenome der Zona glomerulosa der Nebenniere handelt, welche zu vermehrter Aldosteronproduktion neigen. Dabei werden folgende Symptome beobachtet, die auf die gesteigerte Aldosteronwirkung zurückzuführen sind: arterielle Hypertonie, vermindertes Plasma-Kalium, vermehrtes Plasma-Natrium und metabolische Alkalose (46).

III. PROBLEMSTELLUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bei essentiellen Hypertonikern den Einfluß einer isotonen Kochsalzbelastung auf die PRA und die Aldosteron-, Kalium- und Wasserausscheidung im Vergleich zu Normotonikern zu untersuchen. Wir wollten prüfen, ob bei essentiellen Hypertonikern unter Kochsalz- und Wasserbelastung spezifische Veränderungen im Verhalten der Renin- und Aldosteronexkretion vorliegen und ob diese eventuell einen klinischen Test hinsichtlich der Einstellung, Prognose und eventuellen Therapie der essentiellen Hypertonie erlauben.

Anstoß zu diesen Überlegungen gaben in unserer Klinik bereits durchgeführte Untersuchungen an essentiellen Hypertonikern über die Reninfreisetzung nach Furosemid iv. Hierbei wurde von der Annahme ausgegangen, daß die PRA möglicherweise ein Marker für die Gefäßreagibilität der intrarenalen Strombahn darstellt. Man fand heraus, daß essentielle Hypertoniker eine wesentlich geringere Stimulierbarkeit der PRA im Vergleich zu Normotonikern aufweisen.

IV. KLINISCHE METHODEN

1) Auswahl des Patientenkollektivs

Zur Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Hypertonie wurden folgende Screening-Methoden angewandt: Mindestens zwei Wochen vor Testbeginn wurde bei allen Patienten die antihypertensive Therapie abgesetzt. Röntgenologisch wurden Thorax pa im Stehen, iv-Frühurogramm und, falls zum Ausschluß einer Nierenarterienstenose erforderlich, eine selektive Angiographie angefertigt. Ein Urinstatus zur Prüfung der Nierenfunktion wurde erbracht. Im Rahmen der laborchemischen Untersuchungen wurden die Kreatinin-Clearence und im Urin Elektrolyte, Vanillin-mandelsäure und Katecholamine bestimmt. Im Plasma wurden Schilddrüsenhormone, Cortisol, PRA und Elektrolyte gemessen.

Als Hypertoniker wurden Patienten mit Blutdruckwerten über 160 mmHg systolisch bzw. 95 mmHg diastolisch bezeichnet, als Normalpersonen diejenigen Probanden, deren Blutdruckwerte unter 140/90 mmHg lagen. Diese Einteilung erfolgte unabhängig vom Lebensalter entsprechend den Richtlinien der WHO (47).

2) Versuchsanordnung

(siehe Abb.1)

Die Probanden wurden nach achtstündiger Liegeperiode um 6 Uhr geweckt und blieben die folgenden sechs Stunden

in liegender Position, 24 Stunden vor dem Versuch und 20 Stunden nach Versuchsende wurde Urin gesammelt (U_0 und U_4). Während des Versuchs wurde von 6 bis 8 Uhr (U_1), von 8 bis 9 Uhr (U_2) und von 9 bis 12 Uhr (U_3) Urin gesammelt. Von 8 bis 12 Uhr bekamen die Versuchspersonen 500 ml/h physiologische Kochsalzlösung (=305 mval Natrium) infundiert. Blutentnahmen erfolgten um 8, 9 und 12 Uhr (entsprechend P_0 , P_1 und P_2). Stündlich wurde sphymomanometrisch mit der Oberarmmanschette nach Riva/Rocci Blutdruck gemessen.

Versuchsanordnung

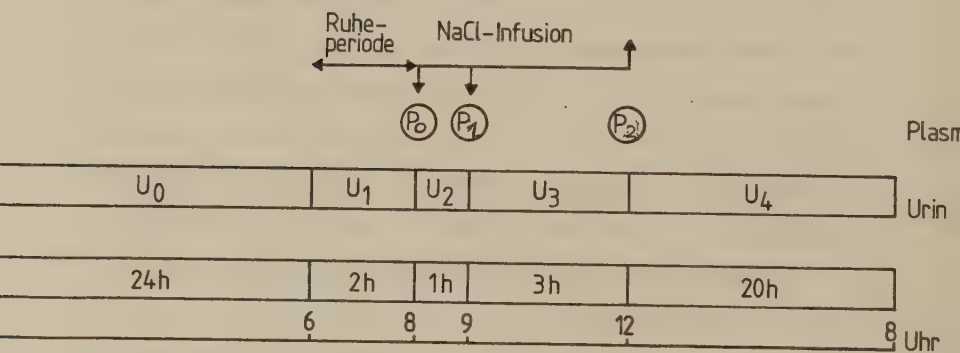


Abb. 1. Versuchsanordnung

P_0 : basales Serum vor Beginn der NaCl-Infusion

P_1 : Serum nach 1 Std. NaCl-Infusion

P_2 : Serum nach Beendigung der NaCl-Infusion nach insges. 4 Std.

U_0 : basale Urinausscheidung innerhalb 24 Std. vor Versuchsbeginn

U_1 : Urinausscheidung während der 2-stündigen Ruheperiode vor Versuchsbeginn

U_2 : Urinausscheidung nach 1 Stunde NaCl-Infusion

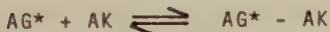
U_3 : Urinausscheidung während der anschließenden 3-stündigen NaCl-Infusion

U_4 : Urinausscheidung innerhalb 20 Std. nach Versuchsende.

V. LABORMETHODEN

1) Prinzip des Radioimmunoassay (RIA)

Sowohl die PRA als auch die Aldosteron-18-glucuronid-Exkretion im Urin wurden mittels Radioimmunoassay bestimmt. Diese Methode wurde 1961 von Berson und Yalow entwickelt (48). Sie beruht auf einer Bindungsreaktion von Antigenen mit einem spezifischen Antikörper und unterliegt dem Massenwirkungsgesetz.



AK = Antikörper

AG = zu bestimmendes Antigen

AG* = radioaktiv markiertes Antigen

Um eine Standardlösung zu erhalten, wird eine bestimmte Menge radioaktiv markierten Antigens und antikörperhaltiger Lösung inkubiert, die 50% der Antigenmenge binden kann. Nach Trennung der Bestandteile lassen sich 50% des radioaktiven Antigens im Präzipitat und 50% im Überstand nachweisen. Wenn man zu der Standardlösung eine unbekannte zu messende Menge an nicht markiertem Antigen zusetzt, so kommt es zu einer Wettbewerbsreaktion um die freien AK-Bindungsstellen, und ein Teil des nicht markierten Antigens wird anstelle von radioaktiv markiertem an die Antikörper gebunden. Nach der Trennung und Zählung der Radioaktivität im Präzipitat läßt sich aus dem Verhältnis von freiem zu gebundenem radioaktiv markiertem Antigen die Menge des zu bestimmenden Antigens mit Hilfe einer Eichkurve bestimmen.

2) Plasma-Renin-Aktivität (20)

Bestimmt wurde die Konzentration des Angiotensin I nach 30-minütiger Inkubation des Plasmas. Für die Analysen der PRA wurde als Tracer J-131 der Firma Becton und Dickinson verwendet. 1 ml K-EDTA-Plasma wurde nach Zusatz von 10 µl 8-Hydroxychinolin (0,34 M), 10 µl Dimercaprol (2%ige Lösung in Benzylbenzoat) und 100 µl Trischloridpuffer (pH 7,2) eine Stunde bei 37 Grad inkubiert. Dabei verhinderten Dimercaprol und 8-Hydroxychinolin durch Hemmung des Converting-Enzyme und der Angiotensinasen den Abbau des Angiotensin I. Von jedem inkubierten Plasma wurden 10-30 µl in den RIA eingesetzt. Der Ansatz bestand aus 10-30 µl Plasma, 100 µl J-125-Angiotensin I-Lösung ($0,87 \pm 0,27$ nCi), 100 µl Angiotensin-I-Antikörper und 500 µl Pufferlösung und wurde anschließend 20 bis 24 Stunden bei +4° inkubiert, bis sich ein Reaktionsgleichgewicht eingestellt hatte. Die Bestimmungen wurden 3-fach ausgeführt. Der Bereich der Standardkurven reichte von 0 bis 500 pg Angiotensin I.

3) Radioimmunologische Bestimmung von Aldosteron-18-glucuronid im Urin (49,50)

Als Materialien wurden Dichlormethan, Titrisolpuffer pH 1, Trispuffer pH 7,4, Aktivkohle und Dextran T 70 verwendet. Zur Vorextraktion wurden 25 ml filtrierten Urins mit 50 ml Dichlormethan eine Stunde mittels Magnetrührer extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase verworfen, in der

sich das freie Aldosteron befand. 1 ml des vorextrahierten Urins wurde mit 10 ml Titrisolpuffer pH 1 versetzt, gemischt und 18 Stunden bei Zimmertemperatur zur Säurehydrolyse stehengelassen. Zu jeder Probe wurde 0,1 ml H_3 -Aldosteron mit ca. 5000 cpm als Verlustindicator (recovery) gegeben, gemischt, äquilibriert und das biologische Material mit Dichlormethan extrahiert. Die wässrige Phase wurde abgesaugt, die organische Phase über Na_2SO_4 filtriert. Das Filtrat wurde mit dem Rotationsverdampfer eingengt und anschließend in den RIA gegeben. Als Antikörper gegen Aldosteron wurde Nativserum vom Kaninchen verwendet. Der Endtiter betrug 1:125 000. Als Tracer diente H_3 -Aldosteron. Die Trennung des gebundenen und ungebundenen Aldosterons wurde mittels Aktivkohle vorgenommen. Nach Zentrifugierung wurden die Proben im Packard Counter ausgezählt.

4) Aldosteron im Plasma

Die Bestimmung von Plasmaaldosteron erfolgte radioimmunologisch mit Papierchromatographie. Das Verfahren ermöglicht die Trennung und Bestimmung von Aldosteron aus 1 ml Plasma (51,52).

Die Steroide werden aus Plasma mit eiskaltem Dichlormethan mit Hilfe eines Rotationsschüttlers über eine Stunde extrahiert. Nach Trennung der organischen und wässrigen Phase läßt man das Dichlormethan verdampfen. Die Steroide werden in Isatin und Methanol aufgenommen und in absteigender Papierchromatographie in einem geschlossenen Tank

(Isooktan : Benzol : Methanol : Wasser = 60 : 140 : 120 : 80 ml) in einem Schritt getrennt. Nach Identifizierung der einzelnen Banden mit Hilfe eines Scanners werden die entsprechenden Peaks aus den Streifen herausgeschnitten und mit 10 ml Methanol aus dem Papier eluiert. Nach erneutem Verdampfen des Lösungsmittels werden die RIAs der einzelnen Steroide bearbeitet. Es wurden hochspezifische Antikörper verwendet.

5) Kalium und Natrium

Kalium und Natrium wurden mit dem Flammenphotometer (Eppendorf) bestimmt.

6) Statistische Analysen

Die einzelnen Werte stellen Mittelwerte $\pm$ SD dar. Die Auswertung der Differenz zwischen den Werten erfolgte nach der Varianzanalyse. Bei Erhalt eines signifikanten F-Wertes wurden Vergleiche zwischen einzelnen Wertepaaren mit Hilfe des Student-t-Tests vorgenommen.

VI. ERGEBNISSE

1) Allgemeine Parameter

a) Normalpersonen (siehe Tab.1)

Das Kollektiv der Normalpersonen bestand aus 12 männlichen und 5 weiblichen Probanden. Der Blutdruck der Probanden blieb während der NaCl-Infusion unverändert. Das durchschnittliche Gewicht lag bei 70 kg. Die Kreatinin-Clearence betrug 110 ± 40 ml/min/KO.

b) Hypertoniker (siehe Tab.2)

Das Kollektiv der Hypertoniker setzte sich aus 30 männlichen und 12 weiblichen Personen zusammen. Das Durchschnittsalter der Hypertoniker betrug 39 ± 10 Jahre, die männlichen Patienten waren im Durchschnitt 38 ± 11 Jahre alt, die weiblichen 41 ± 6 Jahre. Das Durchschnittsgewicht betrug 73 ± 11 kg. Der durchschnittliche Blutdruck lag zu Infusionsbeginn bei $152/98$ mmHg $\pm 24/13$. Während der Kochsalzbelastung erfolgte auch bei den Hypertonikern keine signifikante Änderung des Blutdruckes: zu Versuchsende lag der arterielle Blutdruck bei $152/97$ mmHg $\pm 23/14$. Die durchschnittlich angegebene Dauer der Hypertonie betrug 7 Jahre. In 17 Fällen der insgesamt 42 essentiellen Hypertoniker konnte eine positive Familienanamnese erhoben werden. Die von uns ermittelte Kreatinin-Clearence betrug durchschnittlich 124 ± 43 ml/min/KO.

2) Mittelwerte und Standardabweichung aller gemessenen Parameter

a) Harnvolumen (siehe Tab.3 und Abb.2)

Bei den Normalpersonen stieg das Harnvolumen von basal 39,3 auf 89,0 ml/h nach einstündiger Kochsalzbelastung an ($p < 0,01$). Bei den Hypertonikern fand sich ein signifikanter Anstieg von basal 47 auf 141,0 bzw. 148,3 ml/h nach ein- bzw. dreistündiger NaCl-Belastung (jeweils $p < 0,01$). In derselben Sammelperiode (U_2 und U_3) wurde eine signifikante Mehrausscheidung der Hypertoniker im Vergleich zu den Normalpersonen gefunden (jeweils $p < 0,01$). In der 20-stündigen Sammelperiode nach Infusionsende wurde bei Hypertonikern wie bei Normalpersonen vermehrt Urin im Vergleich zu den Basalwerten ausgeschieden.

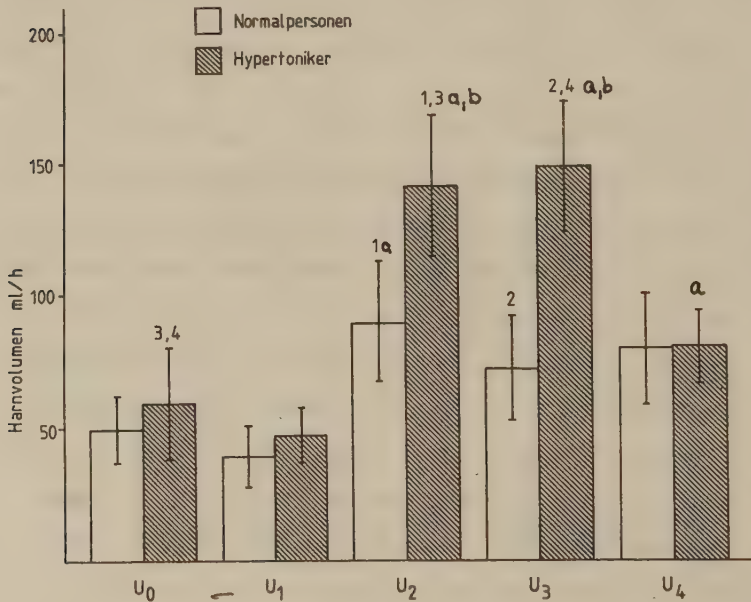


Abb.2: Urinausscheidung bei Normalpersonen (n=15) und essentiellen Hypertonikern (n=31) vor, während und nach NaCl-Infusion
Basalwert siehe Abb. 1. $\bar{x} \pm SD$

a) $p < 0,01$ im Vergl. mit korrespondierendem Basalwert

b) $p < 0,01$ im Vergl. mit korrespondierenden normotensiven Probanden

b) Kaliumexkretion (siehe Tab.4 und Abb.3)

Bei den Hypertonikern fand sich ein signifikanter Anstieg der Kaliumausscheidung zwischen Basalwert und nach ein- stündiger und dreistündiger NaCl-Belastung ($p < 0,01$). Ein signifikanter Anstieg fand sich bei Hypertonikern und Nor- malpersonen zwischen zweistündigem Sammelurin und dem nach einstündiger Kochsalzinfusion gewonnenen Urin ($p < 0,01$).

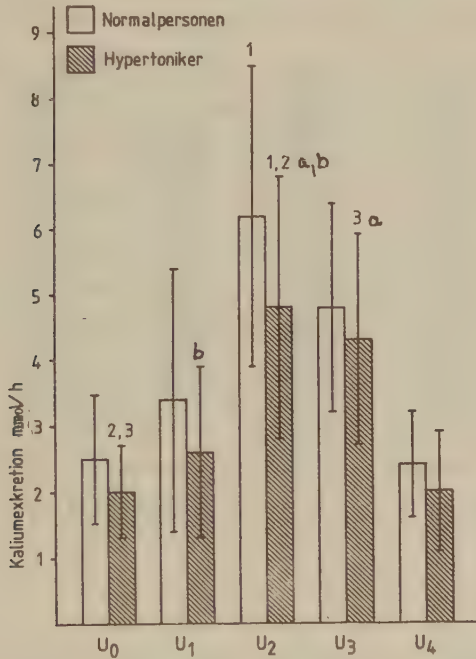


Abb.3: Kaliumexkretion im Urin bei Normalpersonen (n=15) und essen- tiellen Hypertonikern (n=37) vor, während und nach NaCl-Infusion.

$\bar{x} \pm SD$

a) $p < 0,01$ im Vergl. mit korrespondierendem Basalwert

b) $p < 0,01$ im Vergl. mit korrespondierenden normotensiven Probanden-

c) Aldosteron-18-glucuronid im Urin

(siehe Tab.5 und Abb.4+5)

Bei den Normalpersonen blieb die Aldosteronexkretion basal und während einstündiger Kochsalzbelastung annähernd gleich. Während der weiteren dreistündigen Infusionsdauer erfolgte ein signifikanter Abfall der Aldosteronausscheidung ($p < 0,01$), welcher auch während der zwanzigstündigen Sammelperiode bestehen blieb.

Bei den Hypertonikern fanden wir annähernd konstante Werte während des gesamten Versuchs. Erst nach Ende der Kochsalzbelastung erfolgte ein signifikanter Abfall der Aldosteronausscheidung ($p < 0,01$). Dieser Abfall war auch zwischen Basalwert und zwanzigstündiger Sammelperiode nachzuweisen ($p < 0,01$). Die Vergleichsgruppen boten zu Beginn der Untersuchung einen numerischen Unterschied in der basalen Aldosteronausscheidung, der jedoch nicht statistisch signifikant ausfiel.

Die Aldosteronexkretion in den Reninuntergruppen LREH und NREH unterschied sich nicht signifikant (siehe Tab. 6).

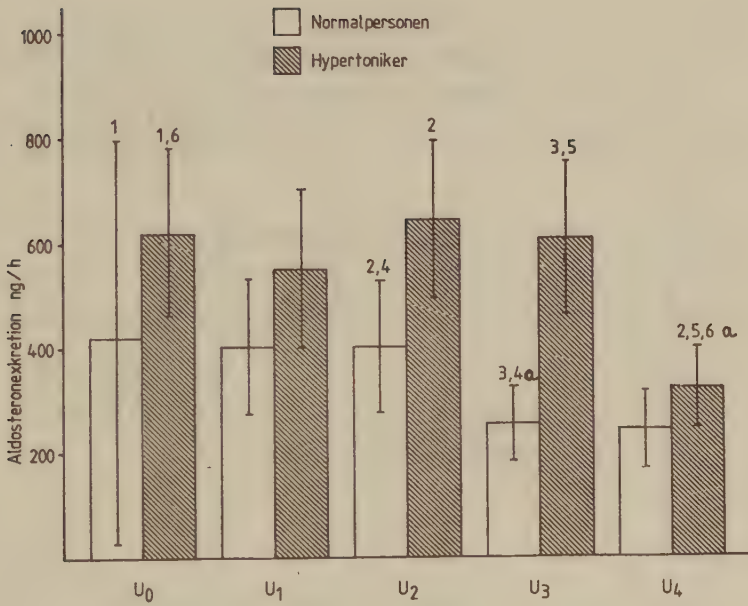


Abb.4: Aldosteron-18-Glucuronidexkretion im Urin bei Normalpersonen (n=13) und essentiellen Hypertonikern (n=10) vor, während und nach NaCl-Infusion.

$\bar{x} \pm \text{SD}$.

a) $p < 0,01$ im Vergleich mit korrespondierendem Basalwert

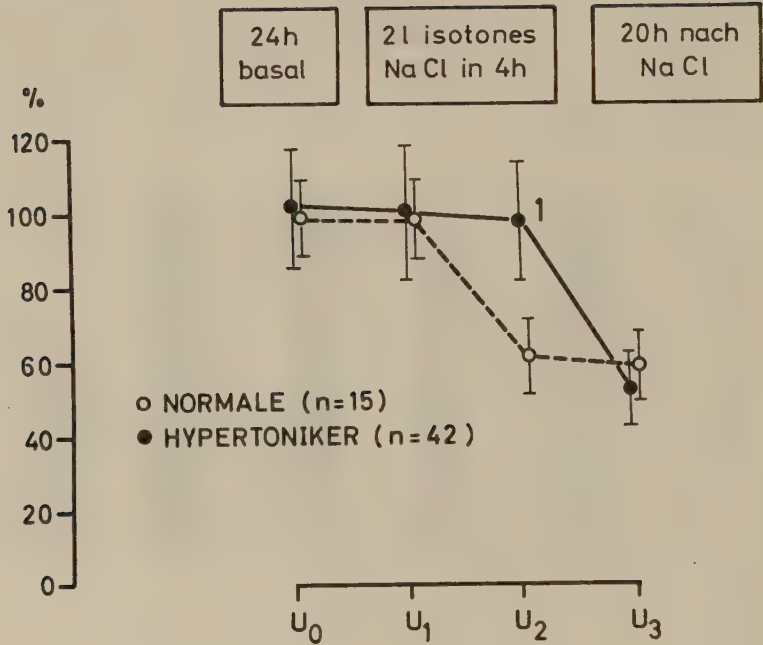


Abb.5: Aldosteron-18-Glucuronidausscheidung im Urin bei Normalpersonen (N o) (n=15) und essentiellen Hypertonikern (EH ●) (n=42) vor, während und nach NaCl-Infusion.

d) PRA-Suppression (siehe Tab.7 und Abb.6)

Bei den Normalpersonen wurde die PRA ausgehend von einem Basalwert von 0,82 ng/ml/h im Verlauf der ersten Stunde der Kochsalzbelastung auf 0,56 und nach drei Stunden auf 0,32 supprimiert. Ein signifikanter Abfall ließ sich zwischen Basalwert und nach einstündiger Belastung nachweisen ($p < 0,01$), zwischen Basalwert und Infusionsende ($p < 0,01$) sowie zwischen einstündiger Infusion und Endwert ($p < 0,01$).

Bei den Hypertonikern wurde die PRA ausgehend von einem Basalwert von 0,78 im Verlauf der Kochsalzinfusion nach einstündiger Dauer auf 0,51 sowie nach dreistündiger Belastung auf 0,38 ng/ml/h supprimiert. Ein signifikanter Abfall der PRA ließ sich zwischen Basalwert und Versuchsende ($p < 0,01$) nachweisen.

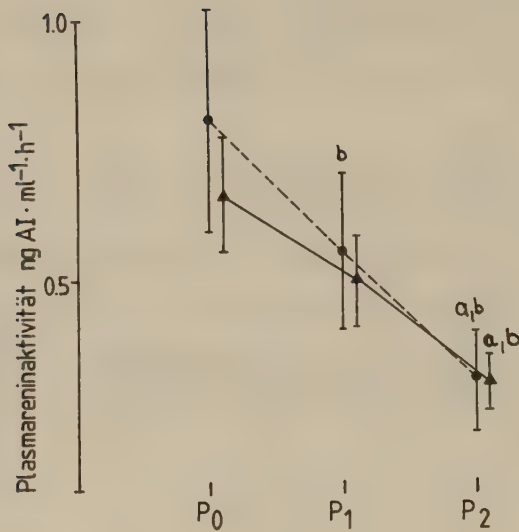


Abb. 6: Plasmareninaktivität bei Normalpersonen (N ●) (n=15) und essentiellen Hypertonikern (EH Δ) (n=38) basal (P_0), 1 Std. nach Beginn (P_1) und am Ende (P_2) der NaCl-Infusion. $\bar{x} \pm SD$.

a) $p < 0,01$ im Vergleich mit P_1

b) $p < 0,01$ im Vergleich mit P_0

e) Plasma-Aldosteron (siehe Tab.8 und Abb.7)

Der Plasmaaldosteronspiegel verminderte sich 4 Stunden nach isotoner Kochsalzbelastung bei den Normalpersonen von $99,5 \pm 41,5$ (P_0) auf $61,7 \pm 35,6$ (P_2) pg/ml ($p < 0,01$). Auch die Plasmaaldosteronspiegel bei essentiellen Normal-renin-Hypertonikern und essentiellen Low-renin-Hypertonikern zeigten einen statistisch signifikanten Abfall bezüglich der Basalwerte zu den Werten am Ende der Kochsalzinfusion ($p < 0,01$; $p < 0,01$).

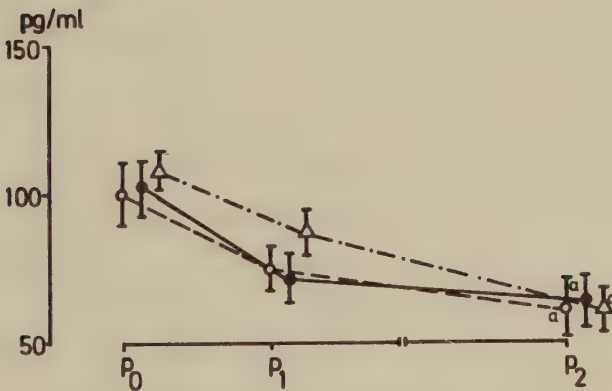


Abb.7: Abfall des Plasmaaldosteron bei Normalpersonen (NP 0) ($n=20$), essentiellen Normal-renin-Hypertonikern (NREH ●) ($n=16$) und essentiellen Low-renin-Hypertonikern (LREH △) ($n=12$) 1 Std. nach Beginn und am Ende der NaCl-Infusion, $\bar{x} \pm SD$
a) $p < 0,01$ vs korrespondierende Basalwerte

VII. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurden Normalpersonen und essentielle Hypertoniker vor, während und nach einer isotonen Kochsalzbelastung untersucht. Normalpersonen und essentielle Hypertoniker waren hinsichtlich Alter, Geschlecht und Körpergewicht vergleichbar. In 17 Fällen der insgesamt 42 Hypertoniker konnte eine positive Familienanamnese erhoben werden. Dies weist auf eine genetische Komponente im Rahmen des multifaktoriellen Geschehens bei der Entstehung der essentiellen Hypertonie hin. Wir untersuchten das Verhalten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems während einer Kochsalzbelastung und fanden, daß eine gestörte Regulation der Aldosteronsekretion bei den essentiellen Hypertonikern vorliegt. Während der gesamten Infusionsdauer blieb die Aldosteronexkretion der essentiellen Hypertoniker starr und ließ sich erst in der zwanzigstündigen Periode nach der NaCl-Infusion supprimieren. Im Gegensatz dazu war bei den Normalpersonen ein Abfall der Aldosteronexkretion bereits eine Stunde nach Beginn der Kochsalzbelastung nachzuweisen. Die Ergebnisse zeigen, daß das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bei den essentiellen Hypertonikern nicht mehr adäquat auf entsprechende Stimuli reagiert. Umgekehrt zeigen die Arbeiten von Scherer et al. (53), daß Patienten mit essentieller Hypertonie eine wesentlich geringere Stimulierbarkeit der PRA im Ge-

gensatz zu Normotonikern aufweisen. In unserer Arbeit zeigte die PRA ein ähnliches Verhalten wie das Aldosteron. Die PRA der essentiellen Hypertoniker wurde im Verlauf der ersten Stunde Kochsalzinfusion nicht signifikant supprimiert, wohingegen die PRA der Normalpersonen bereits nach einstündiger Belastung einen signifikanten Abfall ergab. Obwohl die PRA eine Stunde nach Infusionsbeginn zwischen Normalpersonen und essentiellen Hypertonikern keinen signifikanten Unterschied aufwies, zeigte das Verhalten der Hochdruckpatienten ähnlich wie beim Aldosteron dennoch eine Tendenz zu einer verzögerten Supprimierbarkeit.

Ähnliche Befunde erhob Tuck (54) unter isotonischer Kochsalzinfusion (500 ml/h) über 6 Stunden bei Patienten mit essentieller Hypertonie und Normotonikern. Er untersuchte jedoch nur Patienten mit NREH, die vor Versuchsbeginn über 6 Tage einer Kochsalzrestriktion von 10 meq/Tag ausgesetzt waren. Tuck konnte nach Versuchsende zwei Gruppen unterscheiden: eine mit normaler (42%) und eine mit verzögerter (58%) Supprimierbarkeit von PRA und Plasmaaldosteron. Wir konnten diesen Befund an unserem NREH-Kollektiv nicht nachweisen. Wir führen dies auf die genannten unterschiedlichen Versuchsbedingungen zurück. Bei einer so weitgehenden Natrium-Depletion vor Versuchsbeginn (Tuck) dürften die renalen Hormonsysteme wesentlich empfindlicher reagieren als bei relativ natriumreicher Diät (ca. 200 meq/Tag) in unserem Versuch. Tuck meinte, ein Mecha-

nismus für die Aufrechterhaltung des erhöhten Blutdruckes könne ein Defekt in dem natriumempfindlichen Kontrollsystem des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sein, welcher möglicherweise auf einer veränderten Natrium-Homöostase beruhe. Auch Rössler et al. (55) kamen bezüglich der Normalpersonen in ihrer Untersuchung zu demselben Ergebnis wie wir. Sie untersuchten gesunde Probanden bei freier Diät unter oraler Zufuhr von 6 g Kochsalz und 200 ml Flüssigkeit. Dabei stellte sich ein signifikanter Abfall der Plasmaaldosteronwerte binnen einer Stunde ein. Bei uns war dieser Abfall erst am Ende der Infusion nachzuweisen, der sich auch durch die von uns gemessene Aldosteron-Spiegel nicht hinreichend erklären läßt. Auch Helber (56,57) konnte bei Patienten mit essentieller Hypertonie eine Regulationsstörung der Aldosteronexkretion nachweisen. Er untersuchte Patienten des klinischen Schweregrades I-II. Hypertoniker mit schweren organischen Veränderungen wurden ausgeschlossen. Diese Hypertoniker wurden zunächst 4 Tage einer mit 40-60 mval natriumarmen Diät unterzogen, dann begann eine 6-7 Tage dauernde natriumreiche Untersuchungsperiode mit rund 300 mval/Tag. Nach der Natriumbelastung zeigten 45% der Patienten eine unvollständige Supprimierbarkeit der Aldosteronexkretion. Diese wurde häufiger bei essentiellen Hypertonikern des Schweregrades II sowie bei Patienten mit supprimierter PRA gefunden (letzteres dürfte wohl dem von uns LREH genannten Krankheitsbild entsprechen). Helber diskutiert seine Ergebnisse

im Sinne eines Hyperaldosteronismus.

Im Gegensatz zu den vorherigen Ergebnissen fand Klumpp (58) unter Natriumchloridinfusion bei essentiellen Hypertonikern des klinischen Schweregrades I und II eine erhaltene Supprimierbarkeit von PRA und Plasma-Aldosteron. Er erklärte diesen Umstand damit, daß beim Hochdruck unter Natriumbelastung für die Aldosteronsekretion weniger das Renin-Aldosteron-System verantwortlich sei als vielmehr ein direkter Angriff der Natriumbilanz auf die Glomerulosazelle.

In unserer Arbeit fanden wir eine höhere, aber nicht signifikante Aldosteronexkretion bei essentiellen Hypertonikern im Vergleich zu Normotonikern im basalen 24-Stunden-Urin. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Genest (6) überein, der ebenfalls über höhere Aldosteronexkretionsraten bei essentiellen Hypertonikern berichtete. Hingegen fand Helber (56) unter freier Kochsalzzufuhr eine identische Aldosteronexkretion von Hochdruckpatienten wie Gesunden. Keinen Unterschied konnten wir zwischen LREH und NREH hinsichtlich ihrer Aldosteronexkretion im gesamten Verlauf der Untersuchung feststellen. Hingegen fand Helber (57) besonders bei LREH eine eingeschränkte Supprimierbarkeit der Aldosteronexkretion.

In den Arbeiten von Klaus (11) und Witzgall (18) wurde beschrieben, daß in der LREH-Gruppe besonders häufig Hypertoniker der Schweregrade II und III zu finden seien. Dies wurde in unserer Arbeit bestätigt: wir fanden in der

LREH-Gruppe einmal den Schweregrad I, sechsmal den Schweregrad II und viermal den Schweregrad III vertreten. Auch die von anderen Autoren (19,59) vertretene Meinung können wir unterstützen, daß unter den LREH vorwiegend Hochdruckkranke höheren Lebensalters gefunden werden. Während in unserer Arbeit das Durchschnittsalter der Patienten mit LREH bei 48 Jahren lag, war das Durchschnittsalter der Patienten mit NREH und HREH 34 Jahre. Mit dem höheren Lebensalter ist eine längere Dauer der Hypertonie zu unterstellen. So beschrieb ebenfalls Klumpp (19), daß bei LREH der Hochdruck länger bekannt sei. Auch wir fanden bei unseren Hochdruckpatienten mit niedrigem Plasmarenin eine durchschnittliche Anamnesedauer von 9 Jahren im Gegensatz zu Patienten mit NREH und HREH, welche durchschnittlich 6,5 Jahre von ihrer Erkrankung wußten.

Unter und nach Kochsalzbelastung stiegen erwartungsgemäß Natrium- und Wasserausscheidung bei essentiellen Hypertonikern und Normalpersonen signifikant an. Während der gesamten Infusionsdauer zeigten jedoch die Hochdruckpatienten eine signifikant höhere Natriurese und Wasserausscheidung als die gesunden Probanden. Um dies zu erklären, greifen wir auf die Arbeiten von Guyton zurück (60,61,62). Guyton hatte 1975 über eine computerassistierte Systemanalyse des Kreislaufs die Exkretionsfähigkeit der Niere für Wasser und Salz untersucht. Die Ausscheidung von Natrium und Wasser ist über weite Bereiche positiv korreliert zur Höhe des mittleren arteriellen Blutdrucks (bzw. zum renalen Perfusions-

druck). Beim Hypertoniker ist die Schwelle für diese Druckdiurese und Natriurese nach oben verschoben: Hypertoniker scheiden ebensoviel Natrium und Wasser aus wie Normalpersonen und weisen ein vergleichbares Extrazellulärvolumen auf. Allerdings bei höherem mittleren arteriellen Blutdruck. Hypertoniker haben somit in Relation zur Höhe des Blutdruckes ein zu hohes Extrazellulärvolumen. Deshalb ist vorstellbar, daß Natrium- und Wasserangebote schneller eliminiert werden.

Ein ähnliches Ergebnis wie in unserer Arbeit findet sich bei Krakoff (63), welcher essentiellen Hypertonikern 5 Tage eine 95 meq Natrium enthaltende Diät und im Anschluß daran 2 Liter isotonische Kochsalzlösung intravenös über 60 Minuten gab. Er fand ebenso wie Tuck eine auf NaCl mit Renin-Suppression reagierende und nicht reagierende Gruppe (renin responsive und unresponsive group). Bei den Patienten, deren Renin nicht supprimierbar war, fand er eine signifikant höhere Natrium- und Harnausscheidung.

Ebenso beschrieb Mertz (64) schon 1966 eine beschleunigte renale Ausscheidung von Natrium und Wasser als Reaktion auf Gabe einer stark hypertonen Kochsalzlösung (6,7%) bei essentiellen Hypertonikern im Vergleich zu Normalpersonen. Mertz führte dies auf eine Übersättigung des proximalen Natriumtransportsystems mit Natrium bei Patienten mit essentieller Hypertonie zurück.

In unserer Untersuchung stieg bei Normalpersonen wie essentiellen Hypertonikern schon während der ersten Stunde der

Kochsalzinfusion die Kaliumexkretion auf das Doppelte an. Wir erklären uns die gesteigerte Kaliurese einerseits durch eine vermehrte Ausscheidung von Harnvolumen (Ausschwemmung), andererseits durch die zunächst zu Beginn der Kochsalzinfusion inadäquat hohe Aldosteronsekretion bei beiden Gruppen. Nach einstündiger Belastung scheiden die essentiellen Hypertoniker weniger Kalium aus als die Normalpersonen, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Zum gleichen Ergebnis kamen Ledingham (65), Helber (56) und Weinberger (66). Sie wiesen nach Kochsalzbelastung bei Hochdruckpatienten eine erniedrigte Kaliumausscheidung im Vergleich zu den Normalpersonen nach. Luft (67) hingegen fand keine unterschiedlichen Kaliumexkretionsraten unter Kochsalzbelastung zwischen Patienten mit LREH, NREH und HREH sowie Normalpersonen. Bei Tuck (54) hingegen fanden sich signifikant höhere Kaliumexkretionswerte bei denjenigen Hypertonikern, die eine verzögerte Renin- bzw. Aldosteronausscheidung hatten. Auch Krakoff (63) fand eine gesteigerte Kaliurese bei denjenigen Hypertonikern, deren Renin unter Kochsalzbelastung nicht supprimiert war.

Während der Kochsalzbelastung stieg der systolische und diastolische Blutdruck nicht an, sondern blieb bei Normalpersonen wie Hypertonikern unverändert. Dies wurde in den Arbeiten von Mertz (68) und Zusman (70) bestätigt, wohingegen Tuck (54) unter Infusion einen Anstieg der diastolischen Blutdruckwerte von durchschnittlich 84 auf 91 mmHg bei denjenigen Hypertonikern fand, welche verzögert suppressible Aldosteronwerte aufwiesen.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

17 Normalpersonen und 42 essentielle Hypertoniker wurden unter normaler Kochsalzdiät und nach 4-stündiger intravenöser Natriumbelastung mit 500 ml/h physiologischer Kochsalzlösung untersucht. Es wurden die Aldosteron-18-glucuronid-exkretion im Urin, das Plasma-Aldosteron und die PRA radioimmunologisch sowie die Natrium- und Kaliumausscheidung im Urin bestimmt. Bei den Normalpersonen kam es während der Natriumbelastung zu einer sofortigen Suppression der Aldosteronexkretion und der PRA. Bei den essentiellen Hypertonikern hingegen war die Exkretion von Aldosteron erst nach Versuchsende suppressierbar, weshalb wir von einer "Exkretionsstarre" des Aldosteron sprechen. Die Suppression der PRA durch die Infusion zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Normalpersonen und essentiellen Hypertonikern. Während der Infusion schieden die essentiellen Hypertoniker signifikant mehr Natrium und Harnvolumen aus als die Normalpersonen. Die Kaliumexkretion stieg unter Belastung bei beiden Kollektiven an und erreichte nach Infusionsende wieder den Ausgangswert. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen wurde nicht gefunden. Der Blutdruck blieb bei Normalpersonen und essentiellen Hypertonikern während der gesamten Versuchsdauer unverändert.

IX. ANHANG

Tabelle 1

Allgemeine Parameter der Normalpersonen.

	Gesamt	männlich	weiblich
	n = 17	n = 12	n = 5
Alter (Jahre)	36 $\pm$ 9	36 $\pm$ 8	35 $\pm$ 10
Gewicht (kg)	70 $\pm$ 13	74 $\pm$ 12	58 $\pm$ 3
RR (mmHg)	systolisch		diastolisch
Versuchsbeginn	112 $\pm$ 9		76 $\pm$ 0
Versuchsende	115 $\pm$ 10		76 $\pm$ 11
Kreatinin-Clearence:	110 $\pm$ 40	ml/h/K0	
Kaliumexkretion :	4,3 $\pm$	0,6 mval/h	
Natriumexkretion :	7,3 $\pm$	3,7 mvai/h	

Tabelle 2

Allgemeine Parameter der essentiellen Hypertoniker.

	Gesamt	männlich	weiblich
	n = 42	n = 30	n = 12
Alter (Jahre)	39 $\pm$ 10	38 $\pm$ 11	41 $\pm$ 6
Gewicht (kg)	73 $\pm$ 11	78 $\pm$ 9	62 $\pm$ 8
RR (mmHg)	systolisch	diastolisch	
Versuchsbeginn	152 $\pm$ 24	98 $\pm$ 13	
Versuchsende	152 $\pm$ 23	97 $\pm$ 14	
Kreatinin-Clearence:	124 $\pm$ 43 ml/min/K0		
Kaliumexkretion :	4,3 ml/h		
Natriumexkretion :	5,5 mval/h		

Tabelle 3

Harnvolumen (ml/h) bei Normalpersonen und essentiellen Hypertonikern vor, während und nach NaCl-Infusion.

	Normalpersonen	Hypertoniker
	n = 15	n = 31
U_0	$49,3 \pm 19,3$	$59,2 \pm 24,7$
U_1	$39,3 \pm 24,4$	$47,0 \pm 26,8$
U_2	$89,0 \pm 63,4$ a)	$141,0 \pm 76,8$ a) b)
U_3	$72,6 \pm 50,0$	$148,3 \pm 73,1$ a) b)
U_4	$79,0 \pm 27,8$	$80,2 \pm 28,1$ a)

a) $p < 0,01$ im Vergleich mit korrespondierendem Basalwert

b) $p < 0,01$ im Vergleich mit korrespondierenden normotensiven Probanden

U_0 = Basalwert (siehe Abb. 1)

Tabelle 4

Kaliumexkretion (mval/h) im Urin bei Normalpersonen und essentiellen Hypertonikern vor, während und nach NaCl-Infusion.

	Normalpersonen	Hypertoniker
	n = 15	n = 37
U ₀ (24h)	2,5 ± 0,9	2,0 ± 0,7
U ₁ (2h)	3,4 ± 2,0	2,6 ± 1,3 b)
U ₂ (1h)	6,5 ± 2,6	5,4 ± 2,9 a) b)
U ₃ (3h)	4,8 ± 1,6	4,3 ± 1,6 a)
U ₄ (20h)	2,4 ± 0,8	2,0 ± 0,9

a) $p < 0,01$ im Vergleich mit korrespondierendem Basalwert

b) $p < 0,01$ im Vergleich mit korrespondierenden normotensiven Probanden

Tabelle 5

Aldosteron-18-glucuronid-exkretion im Urin bei Normalpersonen und essentiellen Hypertonikern vor, während und nach NaCl-Infusion.

	Normalpersonen	Hypertoniker
	n = 13	n = 19
U ₀	423 $\pm$ 379	635 $\pm$ 363
U ₁	411 $\pm$ 248	553 $\pm$ 182
U ₂	412 $\pm$ 210	646 $\pm$ 465
U ₃	255 $\pm$ 159 a)	610 $\pm$ 490
U ₄	243 $\pm$ 164	323 $\pm$ 134 a)

a) $p < 0,01$ Vergleich mit korrespondierendem Basalwert

Tabelle 6

Aldosteronexkretion der Patienten mit LRH und NREH (ng/h).

	LREH	NREH
	n = 8	n = 10
U ₀	666 ± 388	653 ± 353
U ₁	860 ± 559	532 ± 218
U ₂	801 ± 717	693 ± 475
U ₃	990 ± 707	520 ± 447
U ₄	376 ± 177 a)	341 ± 164 a)

a) $p < 0,01$ im Vergleich mit korrespondierendem Basalwert

Tabelle 7

Plasmareninaktivität (ng/ml/h) bei Normalpersonen und essentiellen Hypertonikern basal, nach 1 Std. und am Ende der NaCl-Infusion.

Normalpersonen

	P_0	P_1	P_2
gesamt (n=15)	$0,82 \pm 0,28$	$0,56 \pm 0,16$ b)	$0,32 \pm 0,09$ a)b)
männl. (n=10)	$1,04 \pm 0,52$	$0,71 \pm 0,39$	$0,48 \pm 0,38$
weibl. (n= 5)	$0,69 \pm 0,24$	$0,53 \pm 0,16$	$0,26 \pm 0,07$

Hypertoniker

	P_0	P_1	P_2
gesamt (n=38)	$0,67 \pm 0,41$	$0,50 \pm 0,31$	$0,30 \pm 0,16$ a)b)
männl. (n=28)	$0,71 \pm 0,52$	$0,58 \pm 0,45$	$0,35 \pm 0,27$
weibl. (n=10)	$0,78 \pm 0,35$	$0,51 \pm 0,26$	$0,38 \pm 0,23$

a) $p < 0,01$ im Vergleich mit p_1

b) $p < 0,01$ im Vergleich mit p_0

Tabelle 8

Plasmaaldosteron (pg/ml) bei Normalpersonen und essentiellen Hypertonikern basal, 1 Std. nach Beginn und am Ende der NaCl-Infusion.

		Aldosteron pg/ml
Normal- personen n = 20	p ₀	99,5 ± 41,5
	p ₁	75,5 ± 27,8
	p ₂	61,7 ± 35,6 a)
Essentielle Normal-renin Hypertoniker n = 16	p ₀	103,9 ± 40,1
	p ₁	73,4 ± 30,0
	p ₂	64,8 ± 35,1 a)
Essentielle Low-renin Hypertoniker n = 12	p ₀	111,5 ± 14,4
	p ₁	83,8 ± 35,9
	p ₂	61,6 ± 22,1 a)

a) $p < 0,01$ im Vergleich mit korrespondierendem Basalwert
 p₀ = Basalwert

b) Literaturverzeichnis

- 1) Lydtin H.: Symposion der Landesärztekammer Hessen, 1976
- 2) Pickering G.: High blood pressure. Churchill Ltd London (1968)
- 3) Lange H-H, E Held, B Scherer, W Siess, H Witzgall, PC Weber: Aspekte zur Pathogenese, Pathophysiologie und Pathobiochemie der essentiellen Hypertonie. Herz 3 No 4 (1978) 252
- 4) Siegenthaler W.: Klinische Pathophysiologie (1976) 624
- 5) Tigerstedt R, PG Bergman: Niere und Kreislauf. Scand Arch Physiol 8 (1898) 223
- 6) Genest J: Studies on the mechanisms of human arterial hypertension. Dis Chest 45 (1964) 351
- 7) Eich RH, RP Cuddy, H Smulyan, RH Lyons: Hemodynamics in labile hypertension. Circ 34 (1966) 299
- 8) Brunner HR, JH Laragh, L Baer, MA Newton, FT Goodwin, LR Krakoff, RH Bard, FR Bühler: Essential hypertension: Renin and aldosterone, heart attack and stroke. New Engl J Med 286 (1972) 441-449
- 9) Weber PC, K Mann: Gewebshormone der Niere, Internist 18 (1977) 529
- 10) Bühler FR, JH Laragh, L Baer, ED Vaughan, HR Brunner: Propanolol inhibition of renin secretion. New Engl J Med 287 (1972) 1209-1214
- 11) Klaus D, F Klumpp J Zehner: Primäre Hypertonie mit niedrigem Plasmarenin. Dtsch med Wschr 98 (1973) 1980
- 12) Brunner HR, JE Sealy, JH Laragh: Renin subgroups in essential hypertension. Circ Res 32/33 (Supp.1) (1973) 99

- 13) Tuck ML, GH Williams, JP Cain, JM Sullivan, RG Dluhy:
Relation of age, diastolic pressure and known duration
of hypertension to presence of low renin essential
hypertension. *Am J Cardiol* 32 (1973) 637
- 14) Fernandes PG, DG Bryant, MH Gault: Furosemid stimulation of peripheral renin in man and women. *New Engl J Med* May 20 (1976) 1182
- 15) Kaplan NM, DC Kem, OB Holland, NJ Kramer J Higgins C Gomez-Sanchez: The intravenous furosemid test: A simple way to evaluate renin responsiveness. *Ann Intern Med* 84 (1976) 639
- 16) Laragh JH, L Baer, HR Brunner FR Bühler IE Sealy ED Vaughan: Renin, angiotensin and aldosterone in the pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. *Amer J Med* 52 (1972) 633
- 17) Page LB, HM Yager, JJ Sidd: Drugs in the management of hypertension. Part II + III. *Amer Heart J* 92 (1976) 114 a 252.
- 18) Witzgall H, D Klaus, B Braun, H Ebel, F Klump, J Zehner: Katamnestic study of the behavior of the PRA in patients with essential hypertension. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2 (1978) 45
- 19) Klumpp F, D Klaus, R. Lemke, W Treischmann, J Zehner P Zöfel: Hochdruck mit niedrigem Plasmaplasma-renin. *Schweiz med Wschr* 101 (1974) 42
- 20) Zwick P: Plasmaplasma-reninaktivität bei Patienten mit Hochdruckkrankheit. Inaugural-Dissertation München (1979) 29
- 21) Goldblatt H: Studies on experimental hypertension I. Production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J exp Med* 59 (1934) 347

- 22) Goormatigh N: Facts in favour of an endocrine function of the renal arterioles. *J Path Bact* 57 (1945) 392
- 23) Thureau K, J Mason: The intrarenal function of the iuxtaglomerular apparatus. *MTP Int Rev of Science Physiol Series one* 357 (1975)
- 24) Koletzky S: The role of renal factors in the pathogenesis of experimental hypertension. *Int Rev Exp Pathol* 12 (1973) 203
- 25) Plentl AA, IH Page, WW Davis: The nature of renin aktivator. *J Biol Chem* 147 (1943) 143
- 26) Skeggs LT, Ke Lentz, H Hochstrasser, JR Kahn: The chemistry of renin substrate. *Canad Med Ass J* 90 (1964) 185
- 27) Vane JR: Conversion of angiotensin I to angiotensin II. *Nature* 216 (1976) 762
- 28) Mulrow PJ, JA Goffinet: The renin-angiotensin-system. *Physiologie of the human kidney* (1969) 465
- 29) Biron P, E Koiw, W Nowaczynski, J Brouillet, J Genest: The effect of intravenous infusions of valine-5-angiotensin II and other pressor agents on urinary electrolyte and corticosteroids, include aldosterone. *J Clin Invest* 40 (1961) 388
- 30) Bonjour JP, RL Malvin: Stimulation of ADH release by the renin-angiotensin-system. *Amer J Physiol* 218 (1970) 1555
- 31) Laragh JH, M Angers, WG Kelly, S Liebman: Hypotensive agents and pressor substances. *J Am Med Assoc* 174 (1960) 234
- 32) Gross F: Experimentelle Grundlagen zur Pathophysiologie des Renin-Angiotensin-Systems. *Verhandlungen der Deutschen Gesellsch für innere Med* 74 (1968) 27

- 33) Gross F, G Schaechtelin, H Brunner, G Peters: The role of the renin-angiotensin-system in blood pressure regulation and kidney function. Can Med Ass J 90 (1964) 258
- 34) Lapetina EG: Regulation of arachidonic acid production: role of phospholipases C and A₂. Trends in pharmacological Sciences. March Vol 3 No 3 (1982) 115
- 35) Simpson SA, JF Tait, A Wettstein, R Neher, J van Euw, O Schindler, T Reichstein: Aldosteron. Isolierung und Eigenschaften. Helv Chim Acta 37 (1954) 1163
- 36) Reichstein T, J van Euw: Über Bestandteile der Nebennierenrinde VI. Trennungsmethoden sowie die Isolierung der Substanzen F.a.H. und J. Helv Chim Acta 19 (1936) 1107
- 37) Reichstein T, J van Euw: Über die Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe. Helv Chim Acta 22 (1938) 1222
- 38) Armbruster H, W Vetter, R Beckerhoff, J Nussberger, H Vetter, W Siegenthaler: Diurnal variations of plasma aldosterone in supine man: relationship to plasma renin activity and plasma cortisol. Acta endocr 80 (1975) 95
- 39) Horton R: Aldosterone: review of its physiology and diagnostic aspects of primary aldosteronism. Metabolism 22 (1973) 1525
- 40) Siegenthaler W, C Werning: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System in klinischer Sicht. Dtsch med Wschr 95 (1970) 411
- 41) Jahnecke J: Risikofaktor Hypertonie. Ed Boehringer Mannheim (1974)

- 42) Tait SA, JF Tait, JE Bradley: The effect of serotonin and potassium on corticosterone and aldosterone production by isolated zona glomerulosa cells of the rat adrenal cortex. *Austr J Exp Biol Med Sci* 50 (1972) 833
- 43) Vescei PG, Düsterdieck, J Jahnecke, D Lommer, HP Wolff: Secretion and turnover of aldosterone in various pathological states. *Clin Sci* 36 (1969) 241
- 44) Weber PC, B Scherer, W Siess, E Held, J Schnermann: Formation and action of prostaglandins in the kidney. *Klin Wochenschr* 57 (1979) 1021
- 45) Conn JW: Primary aldosteronism *J Lab Clin Med* 45 (1955) 661
- 46) Werning C: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Thieme Verlag Stuttgart (1972)
- 47) World Health Organization: Arterial hypertension and coronary heart disease. WHO Technical Report Series No 168, Genf 1959
- 48) Berson SA, RS Yalow: Immunoassay of plasma insulin. *Colloquia on Endocrinology* (Ciba Foundation) 14 (1962) 182
- 49) Hassan-Ali S, H Witzgall: Aldosteron-18-glucuronide excretion determined with and without chromatography in hum hypertensives. *Klin Wochenschr* 57 (1979) 1133
- 50) Hassan-Ali S: Aldosteronexkretion bei Gesunden und Patienten mit essentieller Hypertonie. Inaugural-Dissertation Marburg 1978
- 51) Witzgall H, S Hassan-Ali: Paper chromatography system for the separation of aldosterone, 18-hydroxycorticosterone, 18-hydroxydeoxycorticosterone, corticosterone and deoxycorticosterone. *J Chromatography* 198 (1980) 70

- 52) Witzgall H, S Hassan-Ali: A simultaneous radio-immunoassay for aldosterone and its precursors: human plasma levels following the inhibition of converting enzyme, before and after the blockade of prostaglandin biosynthesis. J Clin Chem Clin Biochem Vol 19 (1981) 387
- 53) Scherer B, E Held, HH Lange, PC Weber: Erniedrigte renale Prostaglandin E_2 -Ausscheidung und verminderte Stimulierbarkeit der Plasmareninaktivität bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Klin Wochenschr 57 (1979) 573
- 54) Tuck LM, W Gordon, R Dluhy, M Greenfield, T Moore: A Delayed suppression of the renin-aldosterone-axis following saline infusion in human hypertension. Circ res vol 39 (1976) 11
- 55) Rössler R, H Gaiser: Plasma-Aldosteron und Renin-Aktivität bei Gesunden unter Natriumzufuhr und Natriumentzug. Dtsch med Wschr 99 (1974) 685
- 56) Helber A, KA Meurerer, E Rosskamp, G Wambach, HA Dickmanns, W Kaufmann: Aldosteronexkretion und PRA von Patienten mit essentieller Hypertonie und reninsupprimiertem Hyperaldosteronismus. Klin Wschr 52 (1974) 366
- 57) Helber A, G Wambach, G Bönner, KA Meurer, W Kaufmann: Evidence for a subgroup of essential hypertensives with inadequate high aldosterone excretion during sodium loading. Acta endocr (Kbh) Supp 225 (1979) 336
- 58) Klaus D, F Klumpp, J Zehner: Primäre Hypertonie mit niedrigem Plasmarenin. Dtsch med Wschr 98 (1973) 1980
- 59) Weidman P, S de Myttenaere-Burszteins, MH Maxwell, J de Lima: Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man. Kidney Int 8 (1975) 325

- 60) Guyton AC, DB Young, J de Clue, J Ferguson, R McCaa, A Cevese, N Tippode, J Hall: The role of the kidney in hypertension. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 2 (1975) 571.
- 61) Hall JE, AC Guyton, MJ Smith, TC Colemann: Blood pressure and renal function during chronic changes in sodium intake: role of angiotensin. Copyright 1980 by the American Physiological Society.
- 62) Guyton AC, DB Young: Steady state aldosteron dose-response relationships. Circ Res Vol 40 No 2 (1977).
- 63) Krakoff LR, FJ Goodwin, L Baer, M Torres, JH Laragh: The role of renin in the exagget natriuresis of hypertension. Circ 2 (1970) 335
- 64) Mertz DP: Über den Mechanismus einer beschleunigten Natriumausscheidung während intravenöser Zufuhr stark hypertotonischer Kochsalzlösungen bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Klin Wschr 44 Jg Heft 5 (1966) 233.
- 65) Ledingham J, DM Oxon, M Bull, J Laragh: The meaning of aldosteronism in hypertensive disease. Supp to Circ Res Vol XX a XXI July (1967).
- 66) Weinberger MH, A Dowdy, GW Nokes, JA Luetscher: PRA an aldosterone secretion in hypertensive patients during high and low sodium intake and administration of diuretic. J Clin Endocrin 28 (1968) 359
- 67) Luft F, C Grim, L Willis, J Higgins, M Weinberger: Natriuretic response to saline infusion in normotensive and hypertensive man. Indiana University, Indianapolis Dez 22 (1976)
- 68) Mertz DP, U Gessler, R Koschnik, K Schröder: Einfluß einer akuten intravenösen Kochsalzbelastung auf Kreislauffunktion, Elektrolyt- und Wasserhaushalt von hypertensiven Patienten. 1. Aug. 1967.

- 70) Zusman RM, D Spector, BV Caldwell, L Speroff,
G Schneider, P Mulrow: The effect of chronic sodium
loading and sodium restriction on plasma prostaglan-
dins A,E and F concentrations in normal humans. The
J of Clin Invest 52 (1973) 1093

Ich bedanke mich bei allen Mitarbeiterinnen
der Nephrologischen Abteilung für ihre aus-
gezeichnete Arbeit bei Experimenten und
Analysen;

bei Privatdozent Dr. H. Witzgall für die
Überlassung des Themas und die stetige
Unterstützung bei der Erstellung der
Arbeit.

Lebenslauf

Am 3.12.1950 wurde ich in Erlangen als Tochter des Lothar Tholus, wissenschaftlicher Mitarbeiter, und seiner Ehefrau Erna, geb. Wunderlich, Apothekerin geboren. 1957 bis 61 besuchte ich die Volksschule in Velburg/Opf., 1961 bis 70 das humanistische Gymnasium in Neumarkt/Opf. An das Abitur schloß sich 70/71 und 73/74 ein Studium generale an der Ludwig-Maximilians-Universität München an. 1971 bis 73 Ausbildung zur Vorexaminierten der Pharmazie mit abschließender Prüfung in Regensburg. 1974 bis 80 absolvierte ich das Medizinstudium an der LMU. Das Staatsexamen legte ich im November 1980 ab. Seitdem arbeite ich als Assistenzärztin auf der chirurgischen bzw. internen Abteilung des Kreiskrankenhauses Vilsbiburg.

